

⑤1

Int. Cl.:

C 07 d, 49/36

⑤

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Deutsche Kl.: 12 p, 9

⑩

⑪

# Offenlegungsschrift 2035 905

⑫

Aktenzeichen: P 20 35 905.1

⑬

Anmeldetag: 20. Juli 1970

⑭

Offenlegungstag: 3. Februar 1972

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: —

⑰

Land: —

⑱

Aktenzeichen: —

⑤4

Bezeichnung: Imidazolverbindungen und deren Herstellungsverfahren

⑥1

Zusatz zu: —

⑥2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder: Chemische Fabrik Stockhausen & Cie., 4150 Krefeld

Vertreter gem. § 16 PatG: —

⑦2

Als Erfinder benannt: Barthell, Eduard, Dipl.-Chem. Dr.;  
Peppmüller, Reinmar, Dipl.-Chem. Dr.; 4150 Krefeld

DT 2035905

2035905

## CHEMISCHE FABRIK STOCKHAUSEN &amp; CIE. KREFELD



Chemische Fabrik Stockhausen &amp; Cie. · 415 Krefeld · Postfach 570

**"Imidazolverbindungen und deren Herstellungsverfahren"**

PATENT-ABTEILUNG

Ihre Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen

Telefon-Durchwahl

Datum

K1/Da

338- 459

16. Juli 1970

1,2-disubstituierte 5-Nitro-imidazole zeigen sowohl bakterizide als auch fungizide Wirkung (Niederl.P. 6 503 442 (1965); Science 162, 1146 (1968); Ind.P.P. 74 212 und 72 522; D.P.(DDR) 42 882).

Die Herstellung entsprechender Derivate ist daher einerseits von Interesse, stößt jedoch andererseits auf erhebliche präparative Schwierigkeiten: Die bekannten Synthesen zur Herstellung solcher Nitroimidazolderivate sind zeitraubend und verlaufen meist mit mäßigen Ausbeuten.

In der deutschen Offenlegungsschrift 1 470 079 werden nun 1-Alkyl-2-(ß-aryl-vinyl)-5-nitroimidazole beschrieben, die aus der Kondensation von 1-Alkyl-2-methyl-5-nitro-imidazol mit aromatischen Aldehyden in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels hervorgehen. Da das beschriebene Verfahren wegen der scharfen Reaktionsbedingungen Verharzungen und Zersetzungen der Reaktionspartner hervorruft, ist die Zahl der aromatischen Aldehyde begrenzt auf Benzaldehyd, Furfurol, Halogenbenzaldehyd und Methylbenzaldehyd.

Dadurch entstehen aber Verbindungen, die in Wasser gänzlich unlöslich bzw. bei Vorliegen einer Hydroxyalkylgruppe in 1-Stellung nur äußerst minimal löslich sind. Beim Einsatz aromatischer Aldehyde mit hydrophilen Substituenten wie Hydroxyl- und Aminogruppen bleibt dagegen die Kondensation aus. Säurefunktionen würden den basischen Reaktionskatalysator abfangen und

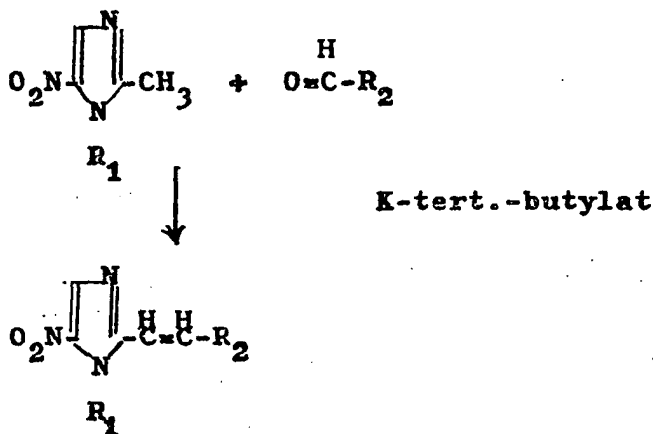
109886/1820

Imidazolverbindungen und deren  
Herstellungsverfahren

und von dieser Seite eine Umsetzung unmöglich machen.

Es wurde nun gefunden, daß man Verbindungen mit besserer Wasserlöslichkeit erhält, wenn man 1-substituiertes 2-Methyl-5-nitro-imidazol mit heterocyclischen fünf- und sechsgliedrigen aromatischen Aldehyden umsetzt, wobei mit Stickstoff als Ringheteroatom die stärkste Hydrophilie erzielt wird. Auch isocyclische aromatische Aldehyde sind als Reaktionspartner geeignet, sofern sie mindestens einen Substituenten tragen, der eine hydrophile Funktion besitzt oder in eine solche umgewandelt werden kann.

Der Reaktionsablauf kann durch folgendes Formelbild wiedergegeben werden:



worin bedeuten:

$\text{R}_1$  = aliphatischer, iso- und heterocycloaliphatischer, araliphatischer, iso- und heterocyclischer aromatischer Rest

$\text{R}_2$  = isocyclischer aromatischer Rest mit mindestens einem Substituenten, der in eine hydrophile Funktion umgewandelt werden kann oder heterocyclischer aromatischer Rest ohne/ mit gleicher Substituentenart.

Die Erfindung sei durch die nachfolgenden Beispiele näher veranschaulicht, erfährt jedoch damit keine Begrenzung.

Imidazolverbindungen und deren  
Herstellungsverfahren

Beispiel 1:

1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(3-methoxyphenyl)-äthylen:

Es werden

2,35 g 1,2-Dimethyl-5-nitro-imidazol,

5,50 g Kalium-tert.-butylat und

2,28 g 3-Methoxy-benzaldehyd in 30 ml abs. Äthanol gelöst und 7 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wird der gelbe Niederschlag abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen werden 1,0 g 1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-äthylen mit einem Schmelzpunkt von 155°C erhalten (23,0% d.Th.).

Beispiel 2:

1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(4-cyan-phenyl)-äthylen:

2,35 g 1,2-Dimethyl-5-nitro-imidazol und

5,50 g Kalium-tert.-butylat werden zusammen mit

2,19 g p-Cyanbenzaldehyd in 30 ml abs. Äthanol gelöst und 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der gelbe Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es werden 3,2g 1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(4-cyan-phenyl)-äthylen mit einem Schmelzpunkt von 291°C erhalten ( 75,5% d.Th.).

Beispiel 3:

1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(2-thienyl)-äthylen.

2,35 g 1,2-Dimethyl-5-nitro-imidazol,

5,50 g Kalium-tert.-butylat und

1,90 g 2-Formyl-thiophen (Thiophen-2-aldehyd) werden in 30 ml abs. Äthanol gelöst und 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Mischung auf 0°C abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält 2,5g 1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(2-thienyl)-äthylen mit einem Schmelzpunkt von 196°C ( 63,7% d.Th.).

Beispiel 4:

1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(2-pyridyl)-äthylen.

Es werden 30 ml abs. Äthanol nacheinander mit

2,35 g 1,2-Dimethyl-5-nitro-imidazol,

5,00 g Kalium-tert.-butylat und

1,80 g  $\alpha$ -Picolin-aldehyd versetzt.

Nach 7-stündigem Rühren wird auf 0° abgekühlt und der grau-grüne Niederschlag abfiltriert. Zur Reinigung wird die Masse in Methanol gelöst und wiederum mit Wasser gefällt. Man erhält 1,0 g 1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(2-pyridyl)-äthylen mit einem Schmelzpunkt von 210-212°C ( 25,9% d.Th.).

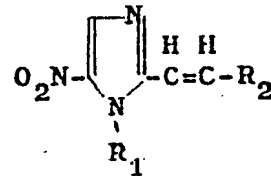
Beispiel 5:

3,00 g 1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(4-cyan-phenyl)-äthylen werden mit 3,5 ml konzentrierter Schwefelsäure, die mit 2,1 ml Wasser versetzt wurden, 30 Minuten zum Sieden erhitzt, anschließend abgekühlt und in Wasser gegossen.

Der Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet und mit heißem Dioxan extrahiert. Der Rückstand besteht aus praktisch reinem 1-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-2-(4-carboxy-phenyl)-äthylen mit einem Schmelzpunkt von 308-309°C (Ausbeute 97% d.Th.).

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1) Hydrophile 1,2-disubstituierte 5-Nitro-imidazole der allgemeinen Formel



worin  $\text{R}_1$  bedeutet:

aliphatischer, iso-und heterocycloaliphatischer, araliphatischer, iso-und heterocyclischer aromatischer Rest, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}_2$  einen isocyclischen aromatischen Rest mit wasserlöslichmachenden Substituenten oder einen heterocyclisch aromatischen Rest ohne oder mit wasserlöslich machenden Substituenten darstellt.

- 2) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-substituiertes 2-Methyl-5-nitro-imidazol mit einem Aldehyd, der mindestens einen in eine hydrophile Form umformbaren Substituenten trägt, in einem stark basischen Reaktionsmedium zur Reaktion bringt und anschließend den oder die Substituenten an  $\text{R}_2$  in eine wasserlöslichmachende Funktion umwandelt.